

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : C07C 239/20	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/61544 (43) Date de publication internationale: 19 octobre 2000 (19.10.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00750 (22) Date de dépôt international: 24 mars 2000 (24.03.00) (30) Données relatives à la priorité: 99/04405 8 avril 1999 (08.04.99) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): ELF ATOCHEM S.A. [FR/FR]; 4/8, cours Michelet, F-92800 Puteaux (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): COUTURIER, Jean-Luc [FR/FR]; 26, rue du Lieutenant-Colonel Prévost, F-69006 Lyon (FR). GUERRET, Olivier [FR/FR]; 26, allée des Chênes, F-69280 Marcy l'Etoile (FR). SENNINGER, Thierry [FR/FR]; 152, cité Bellevue, F-57700 Hayange (FR). (74) Mandataire: ELF ATOCHEM S.A.; DCRD/DPI, Attn: M. Poisson, Pierre, Cours Michelet, La Défense 10, F-92091 Paris La Défense Cedex (FR).		(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: METHOD FOR PREPARING ALKOXYAMINES FROM NITROXIDES (54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION D'ALCOXYAMINES A PARTIR DE NITROXYDES (57) Abstract <p>The invention concerns a method for preparing alkoxyamines which consists in mixing in an organic solvent, a metallic salt, a metal ligand, a halogeno-carbon ZX compound and a nitroxide; in maintaining the reaction medium stirred at a temperature ranging between 20 °C and 90 °C, until the nitroxide disappears; in recuperating the organic by evaporating the organic solvent under reduced pressure.</p> (57) Abrégé <p>L'invention concerne un procédé de préparation d'alkoxyamines. Ce procédé consiste à mélanger dans un solvant organique, un sel métallique, un ligand du métal, un composé halogéno-carboné ZX et un nitroxyde, à maintenir le milieu réactionnel sous agitation à une température comprise entre 20 °C et 90 °C, jusqu'à disparition du nitroxyde, à récupérer la phase organique, à la laver avec de l'eau puis à isoler l'alkoxyamine par évaporation du solvant organique sous pression réduite.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroon	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

PROCEDE DE PREPARATION D'ALCOXYAMINES A PARTIR DE NITROXYDES

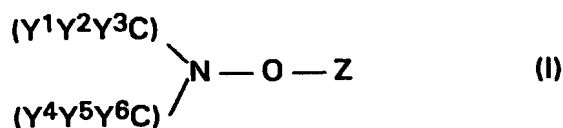
5 La présente invention a pour objet un procédé de préparation d'hydroxylamines α,β,β -trisubstituées, ci-après désignées par alcoxyamines, obtenues à partir de nitroxydes, utilisables notamment comme amorceurs des polymérisations radicalaires. L'utilisation des alcoxyamines telles que celles dérivées du (2,2,6,6-tétraméthyl-
10 pipéridinyl)-N-oxyde (TEMPO) dans la préparation des macromolécules a donné lieu à de nombreuses publications.

Ainsi, Hawker C.J. et coll. (Macromolécules 1996, 29, pages 5245-5254) ont montré que l'utilisation d'alcoxyamines dérivées du TEMPO telles que le (2',2',6',6'-tétraméthyl-1'-pipéridinyloxy)méthyl-
15 benzène comme amorceurs de polymérisation radicalaire du styrène permettait de contrôler la polymérisation et d'accéder à des polymères bien définis avec de bas indices de polydispersité et ils ont constaté que les vitesses de polymérisation étaient sensiblement équivalentes aux vitesses obtenues lorsqu'ils utilisaient des amorceurs classiques tels que
20 l'AIBN ou le peroxyde de benzoyle en présence de TEMPO.

Les alcoxyamines peuvent être préparées selon des méthodes connues dans la littérature. La méthode la plus courante implique le couplage d'un radical carboné avec un radical nitroxyde.

Si on désigne par :

25

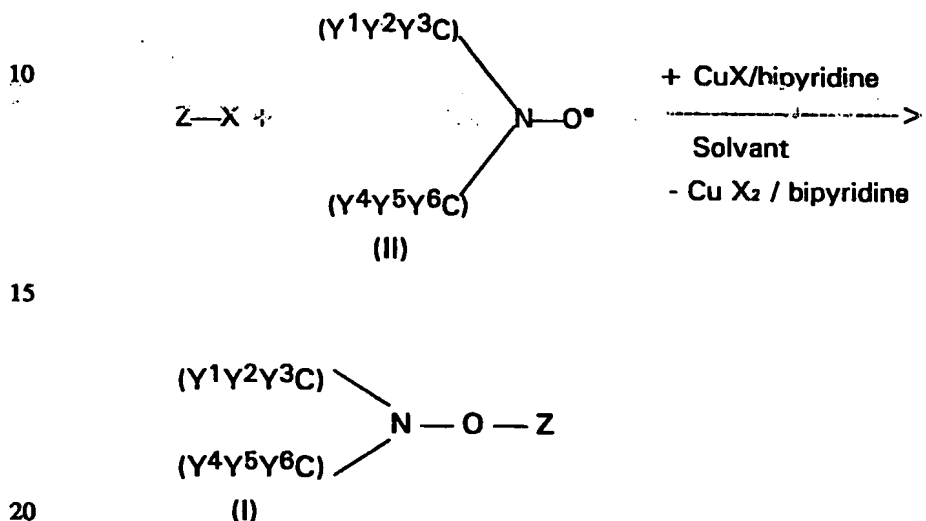


30 une alcoxyamine, $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Z$ étant définis plus loin, le radical carboné Z^\bullet peut être généré par différentes méthodes décrites dans la littérature : décomposition d'un composé azoïque, abstraction d'un atome d'hydrogène sur un substrat approprié, addition d'un radical sur une oléfine. Le radical Z^\bullet peut également être généré à partir d'un
35 composé organométallique comme un organomagnésien $Z-MgX$ tel que décrit par Hawker C.J. et coll. dans Macromolécules 1996, 29, 5245-5254 ou à partir d'un dérivé halogéné $Z-X$ en présence d'un système organométallique comme CuX /bipyridine ($X=Cl$ ou Br) selon une réaction

de type ATRA (Atom Transfer Radical Addition) tel que décrit par Dorota Greszta et coll. dans *Macromolécules* 1996, 29, 7661-7670.

Une des méthodes les plus utilisées pour la préparation des alcoxyamines (I) est la méthode mettant en jeu la réaction ATRA.

5 Cette méthode consiste à transférer un atome ou un groupe d'atomes sur une autre molécule en présence d'un système organométallique CuX/bipyridine, en milieu solvant selon le schéma :



De préférence, X dans le système organométallique représente un atome de brome.

25 Le mode opératoire généralement utilisé consiste à mettre en solution le système organométallique tel que CuBr/bipyridine dans un solvant organique de préférence aromatique tel que le benzène ou le toluène, puis à introduire dans la solution le composé ZX et le nitroxyde (II).

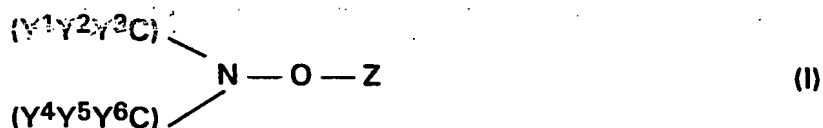
30 Cette façon d'opérer présente l'inconvénient majeur de nécessiter des durées de réactions longues, rédhibitoires pour une préparation industrielle d'alcoxyamines ou d'utiliser un large excès d'un des réactifs.

De plus, le système organométallique utilisé met en jeu des ligands coûteux (bipyridine ou dérivés).

35 En outre, l'élimination du métal résiduel des produits obtenus est difficile, nécessitant des opérations coûteuses de purification telles que le passage des produits sur colonne de silice.

Ainsi, par exemple Matyjaszewski K. et coll. dans la demande de brevet internationale WO 98/40415 obtiennent le 1-(2,2,6,6-tétraméthylpipéridinyloxy)-1-phényléthane avec un rendement de 69 % après purification par chromatographie sur colonne en faisant réagir pendant 2 heures à 90°C le TEMPO et le (1-bromoéthyl)benzène selon un rapport molaire TEMPO/(1-bromoéthyl)benzène égal à 2 (soit un excès molaire de TEMPO égal à 100 %), en présence d'un système organométallique [4,4'-di(5-nonyl)2,2'-bipyridine/ Cu (OTf)₂/Cu⁰].

On a maintenant trouvé un procédé de préparation d'alcoxyamines de formule :



à partir de nitroxydes :



ledit procédé consistant à faire réagir ledit nitroxyde (II) avec un composé halogénocarboné ZX dans lequel X représente un atome de chlore, de brome ou d'iode, en milieu solvant organique non miscible à l'eau, en présence d'un système organométallique

MA (L)_n (III) dans lequel :

25

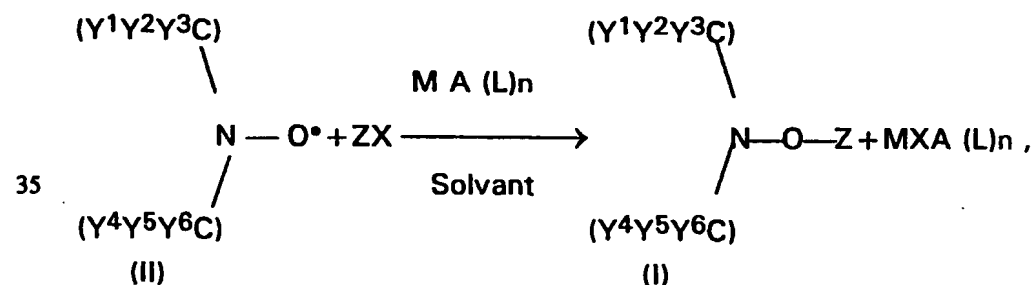
M représente un métal tel que Cu, Ag, Au,

A représente un atome d'halogène, un groupement carboxylate ou un groupement triflate,

L représente un ligand du métal M,

30

n vaut 1, 2 ou 3, selon le schéma :

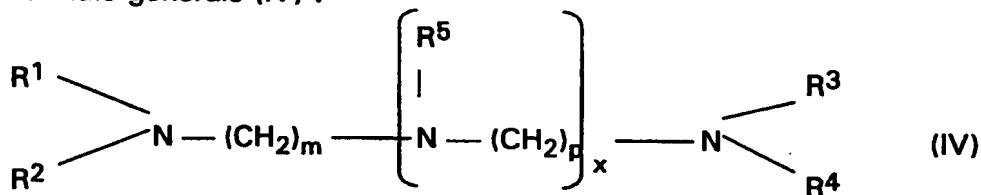


ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il consiste à effectuer les étapes suivantes :

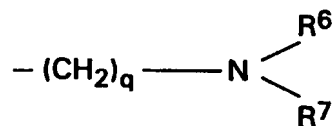
- a) on mélange sous agitation dans un solvant organique, un sel métallique MA, le ligand L, le composé halogéno-carboné ZX et le nitroxyde (II) selon un rapport molaire ZX / nitroxyde (II) allant de 1 à 1,4,
- b) on maintient le milieu réactionnel sous agitation à une température comprise entre 20°C et 90°C jusqu'à disparition complète du nitroxyde (II),
- c) on récupère la phase organique qui est lavée avec de l'eau, puis
- d) on isole l'alcoxyamine (I) par évaporation du solvant organique sous pression réduite.

De préférence, M représente Cu; A représente un halogène tel que Cl ou Br, un groupement carboxylate tel qu'acétate ou un groupement triflate et X représente un atome de chlore ou un atome de brome.

Selon la présente invention, le ligand L du métal M du système organométallique (III) est choisi parmi les composés représentés par la formule générale (IV) :



dans laquelle R¹, R², R³ et R⁴, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, linéaire ou ramifié ayant un nombre d'atomes de carbone allant de 1 à 10 et, de préférence allant de 1 à 4, R⁵ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant un nombre d'atome de carbone allant de 1 à 10 et, de préférence, allant de 1 à 4, un reste

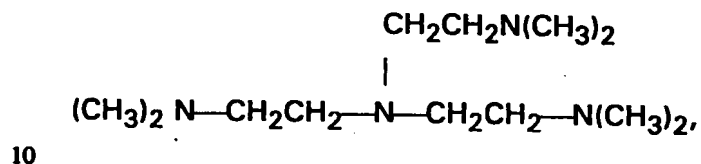


dans lequel R⁶ et R⁷ ont les mêmes significations que R⁵, ou bien encore au moins deux des radicaux R¹, R², R³, R⁴ et R⁵ peuvent être liés entre eux pour former un cycle ; m, p et q, identiques ou différents,

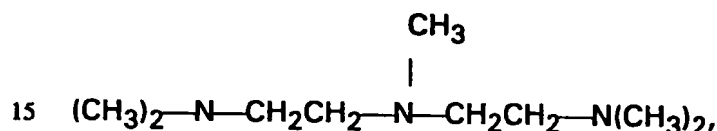
représentent des nombres entiers allant de 1 à 4 et, de préférence, égaux à 2, x allant de 0 à 4.

A titre d'illustration de ligands L représentés par la formule (IV), on citera :

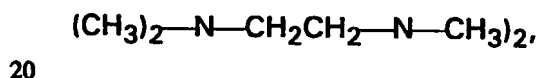
- 5 - la tris[2-(diméthylamino)éthyl]amine :



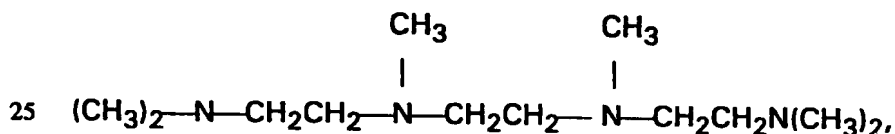
- la N, N, N', N', N'' — pentaméthyl-diéthylène-triamine (PMDETA) :



- la N,N,N',N'-tétraméthyl-éthylène-diamine :



- la 1, 1, 4, 7, 10, 10-hexaméthyl-triéthylène-tétramine (HMTETA) :



les polyamines cycliques telles que :

- le 1,4,7-triméthyl-1,4,7-triazacyclononane,
 - le 1,5,9-triméthyl-1,5,9-triazacyclododécane,
 30 - le 1,4,8,11-tétraméthyl-1,4,8,11-tétraazacyclotétradécane.

On utilisera de préférence la PMDETA.

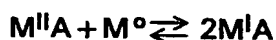
Le procédé selon l'invention consiste à mélanger sous agitation un sel métallique MA, le ligand L, le composé ZX et le nitroxyde (II) dans un solvant organique qui est, de préférence, un hydrocarbure aromatique
 35 tel que le benzène, le toluène, les xylènes ou un chlorure d'alkyle tel que CH_2Cl_2 ou bien un éther.

Le degré d'oxydation de l'espèce active du métal M est égal à 1 (M^{I}).

Selon la présente invention, cette espèce active peut être ajoutée telle quelle au milieu réactionnel de préférence sous forme d'un halogénure métallique M^{II}A.

L'halogénure métallique préféré est CuBr.

- 5 L'espèce active peut être également générée in situ selon la réaction REDOX :



- 10 à partir d'un sel métallique M^{II}A dans lequel le métal M est au degré d'oxydation 2 (M^{II}) et du même métal au degré d'oxydation zéro (M⁰).

Selon cette variante, l'halogénure métallique M^{II}A préféré est CuBr₂.

- 15 Selon une autre variante, on peut également introduire dans le milieu réactionnel un sel métallique MA dans lequel le métal M est au degré d'oxydation 1 (M^IA) et le même métal M au degré d'oxydation zéro (M⁰).

Le ligand L est utilisé selon un rapport molaire L/M^I allant de 1 à 5 et, de préférence, allant de 1 à 2.

- 20 Le rapport molaire ZX/nitroxyde (II) va de 1 à 1,4 et, de préférence est voisin de 1.

Le mélange réactionnel est agité ensuite à une température comprise entre 20°C et 90°C, et, de préférence, voisine de la température ambiante.

- 25 On opère sous atmosphère de gaz inerte tel que l'azote ou l'argon et de préférence à pression atmosphérique.

- Les durées de réaction sont très courtes. La fin de réaction peut être contrôlée par disparition des réactifs par des méthodes chromatographiques (CPG, HPLC, CCM). La réaction terminée, le précipité éventuellement obtenu est filtré, rincé avec de préférence le même solvant utilisé pendant la réaction puis la phase organique est lavée avec de l'eau jusqu'à ce que les phases aqueuses extraites deviennent incolores.

- 30 Le solvant organique est éliminé sous pression réduite de préférence à température ambiante et on récupère l'alcoxyamine.

Selon l'invention, l'eau utilisée pour le lavage de la phase organique peut contenir un ou plusieurs sels selon des quantités

pondérales au plus égales à la limite de solubilité desdits sels dans l'eau à température ambiante.

De préférence, on choisira ces sels parmi les sels des métaux alcalins, les sels d'ammonium ou les sels d'alkylammonium de chlorure, de formiate ou d'oxalate.

A titre d'illustration de tels sels utilisables selon la présente invention, on citera le chlorure de sodium, le formiate d'ammonium, le formiate de triéthylammonium, l'oxalate de diammonium.

Les alcoxyamines peuvent être caractérisées par analyse élémentaire, HPLC, IR et RMN.

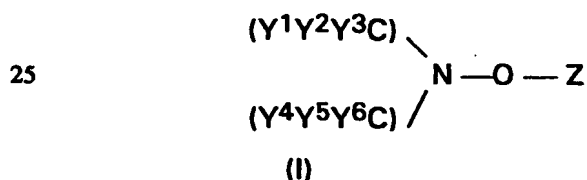
Le procédé selon l'invention présente l'avantage d'être réalisé avec des ligands disponibles dans le commerce. La réaction entre le nitroxyde (II) et le composé halogénocarboné ZX est rapide. L'élimination du métal M du système organométallique MAa(L)_n réalisée par de simples lavages à l'eau est particulièrement facile à mettre en œuvre.

Le procédé selon l'invention permet d'obtenir des alcoxyamines exemptes quasiment de métal M.

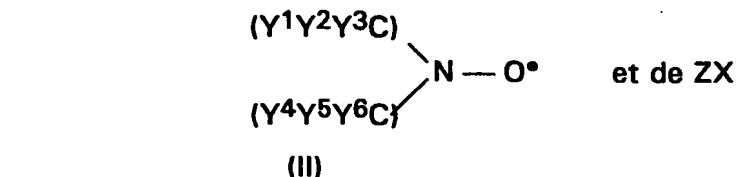
Les alcoxyamines obtenues selon le procédé de l'invention, la teneur en métal M est inférieure à 10 ppm.

En outre, les rendements en alcoxyamine sont élevés.

Le procédé selon l'invention s'applique tout particulièrement à la préparation des alcoxyamines de formule :

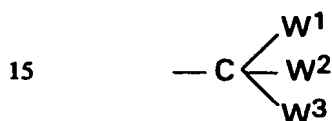


à partir de nitroxydes de formule :



dans les formules desquelles les groupes Y¹ à Y⁶, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant un nombre d'atomes de carbone allant de 1 à 10, un

- radical cycloalkyle ayant un nombre d'atomes de carbone allant de 3 à 20, un atome d'halogène, un radical cyano, un radical phényle, un radical hydroxyalkyle ayant un nombre d'atomes de carbone allant de 1 à 4, un radical dialcoxyphosphonyl, diphénoxyphosphonyl, un radical alcoxycarbonyl, alcoxycarbonylalkyle, ou bien 2 ou plus des groupes Y¹ à Y⁶ peuvent être liés avec l'atome de carbone qui les porte pour former des structures cycliques, lesquelles peuvent comprendre une ou plusieurs fonctions extracycliques, choisis parmi : HO—, CH₃C(O)—, CH₃O—, H₂N—CH₃C(O)NH—, (CH₃)₂N— ; ou bien encore peuvent comprendre 1 ou plusieurs hétéroatomes extra- ou intracycliques tels que O, N ;
- Z est un reste de formule



- dans laquelle W¹, W² et W³, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant un nombre d'atomes de carbone allant de 1 à 10, un radical phényle, un radical benzyle, un radical cyano, un radical cycloalkyle ayant un nombre d'atomes de carbone allant de 3 à 12 ; un radical -(CH₂)_r C(O)OW⁴ dans lequel W⁴ représente un alkyle, linéaire ou ramifié, ayant un nombre d'atomes de carbone allant de 1 à 6, r=0 à 6 ;

- 25 X représente un atome de chlore, de brome ou d'iode,
A titre d'illustration de nitroxydes (II) utilisables selon la présente invention, on citera :

- le 2,2,5,5 tétraméthyl-1-pyrrolidinyloxy
(généralement commercialisé sous la marque PROXYL) ;
- 30 - le 3-carboxy-2,2,5,5-tétraméthyl-pyrrolidinyloxy
(communément appelé 3-carboxy PROXYL) ;
- le 2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy
(communément appelé TEMPO) ;
- le 4-hydroxy-2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy
35 (communément appelé le 4-hydroxy-TEMPO) ;
- le 4-méthoxy-2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy
(communément appelé le 4-méthoxy-TEMPO) ;
- le 4-oxo-2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy

(communément appelé le 4-oxo-TEMPO) ;

- le 4-amino-2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy

(communément appelé le 4-amino-TEMPO) ;

- le 4-acétamido-2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy

5 (communément appelé le 4-acétamido-TEMPO) ;

- le N-tertiobutyl-1-phényl-2-méthylpropyl nitroxyde,

- le N-(2-hydroxyméthylpropyl)-1-phényl-2-méthylpropylnitroxyde),

- le N-tertiobutyl-1-diéthylphosphono-2,2-diméthyl-propylnitroxyde,

- le N-tertiobutyl-1-dibenzylphosphono-2,2diméthylpropylnitroxyde,

10 - le N-tertiobutyl-1-di(2,2,2-trifluoroéthyl)phosphono-2,2diméthylpropylnitroxyde,

- le N-tertiobutyl-1-(1-diéthylphosphono)-2-méthylpropylnitroxyde,

- le N-(1-méthyléthyl)-1-cyclohexyl-1-(diéthyl-phosphono)nitroxyde,

- le N-(1-phénylbenzyl)-[(1-diéthylphosphono)-1-méthyléthyl] nitroxyde :

- le N-phényl-1-diéthylphosphono-2,2-diméthylpropylnitroxyde,

15 - le N-phényl-1-diéthylphosphono-1-méthyléthyl nitroxyde,

- le N-(1-phényl-2-méthylpropyl)-1-diéthylphosphonméthyléthyl nitroxyde,

- le bis-1-oxyl-2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-4-yl)sébaçate

commercialisé sous la marque "CXA 5415" par la Société CIBA SPEC. CHEM.

20 A titre d'illustration de composés ZX utilisables, on citera les composés de formule : $C_6H_5CH_2Br$, $(CH_3)_2C(CN)Br$, $CH_3OC(O)C(CH_3)_2Br$, $CH_3OC(O)CH(CH_3)Br$, $C_6F_{13}I$.

Les alcoxyamines de formule (I) obtenues selon le procédé de la présente invention peuvent être utilisées pour la polymérisation et la
25 copolymérisation de tout monomère présentant une double liaison carbone-carbone susceptible de polymériser par voie radicalaire. La polymérisation ou la copolymérisation est réalisée dans les conditions habituelles connues de l'homme du métier compte tenu du ou des monomères considérés. Les monomères considérés peuvent être un
30 monomère vinyloaromatique (styrène, styrènes substitués), un diène, un monomère acrylique ou méthacrylique. Le monomère peut également être le chlorure de vinyle, le difluorure de vinylidène ou l'acrylonitrile.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention.

EXEMPLES

35 REMARQUES GENERALES

Les essais ont été réalisés sous atmosphère de gaz inerte (argon ou azote) en employant des techniques de Schlenk (standard)

Le 1-bromoéthylbenzène et le N-tertiobutyl-1-diéthylphosphono-2,2-diméthylpropylnitroxyde (DEPN) sont préalablement dégazés.

Les solvants utilisés sont le toluène qui est préalablement distillé sous argon sur sodium-benzophénone et CH_2Cl_2 .

5 Les ligands utilisés sont :

- la N,N,N',N',N"-pentaméthyl-diéthylène-triamine désignée ci-après par PMDETA,

- la tris(2-pyridylméthyl)amine désignée ci-après par TPA,

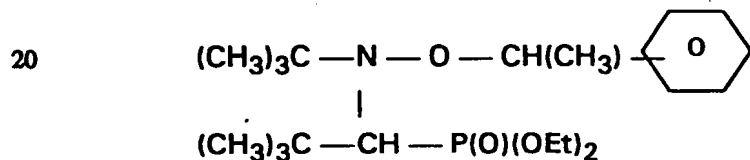
- la bipyridine désignée ci-après par BIPY.

10 Les alcoxyamines obtenues ont été caractérisées par RMN du ^1H , ^{13}C et ^{31}P , et par analyse élémentaire.

Les teneurs en cuivre résiduel ont été déterminées par la technique de spectroscopie d'émission atomique à plasma avec détection par spectrométrie de masse désignée ci-après ICP-MS
15 (Inductively Coupled Plasma - Mass Spectrometry).

EXEMPLE 1 (non conforme à l'invention)

PREPARATION DU N-TERTIOBUTYL, N-1-DIETHYLPHOSPHONO-2,2-DIMETHYLPROPYL, O-1-PHENYLETHYLHYDROXYLAMINE :



Dans un tube de Schlenk de 100 ml purgé à l'argon, on introduit 0,57 g
25 de CuBr (4 mmol) et 1,25 g de BIPY (8 mmol) (rapport molaire BIPY/CuBr=2). On ajoute 0,74 g de (1-bromoéthyl)benzène (4 mmol) et 0,68 g de DEPN 86 % (2 mmol) dissous dans 9 ml de toluène anhydre. Sous agitation, on laisse réagir pendant 48 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré sur célite. Le filtrat est lavé
30 avec une solution aqueuse à 5 % de sulfate de cuivre, puis à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis le solvant est évaporé. On obtient une huile verdâtre contenant du cuivre qui est purifiée par chromatographie sur colonne de silice en utilisant un éluant pentane/éther 6/4. On obtient 0,75 g de N-tertiobutyl, N-1-diéthylphosphono-2,2-diméthylpropyl-O-1-phényléthylhydroxylamine (rendement =
35 95 %) sous la forme de deux diastéréoisomères dans des proportions 64/36 déterminées sur le spectre ^{31}P du mélange brut par intégration des signaux à 23,14 et 24,36 ppm (I/II = 64/36).

Les résultats analytiques sont donnés ci-après :

Isomère I :

RMN $^{31}\text{P}(\text{CDCl}_3)$: δ 23,14

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$: δ 0,88 (t, $J_{\text{H-H}}=7,2\text{Hz}$, 3H) :

5 1,27 (m, 21H) ; 1,55 (d, $J_{\text{H-H}}=6,6\text{Hz}$, 3H) (s, 9H) ; 3,40 (d, $J_{\text{H-P}}=26\text{Hz}$, 1H) ; 3,18-3,40 et 3,70-4,05 (m, 4H) ; 5,22 (q, $J_{\text{H-H}}=6,6\text{Hz}$, 1H) ; 7,24-7,47 (m, 5H).

RMN $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$: δ 16,23 (2d, $J_{\text{C-P}}=7\text{Hz}$, CH_3CH_2), 21,18 (s, CH_3CH), 28,19 (s, $\text{CH}_3\text{-C-CH}$), 30,63 (d, $J_{\text{C-P}}=7\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{-CN}$), 35,33 (d, $J_{\text{C-P}}=6\text{Hz}$, C-CH-P), 58,58 (d, $J_{\text{C-P}}=7,5\text{Hz}$, C-CH_3), 61,4 (d, $J_{\text{C-P}}=7\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-O}$), 70,06 (d, $J_{\text{C-P}}=138,5\text{Hz}$, CH-P), 78,36 (s, CH-O), 127,33 (s, CH ar), 127,81 (s, CH ar), 127,88 (s, CH ar), 143,31 (s, C ar).

Microanalyse ($\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{P}$) : % calculé C 63,12 ; H 9,59 ; N 3,51. % trouvé C 63,01 ; H 9,60 ; N 3,42.

15 Isomère II :

RMN $^{31}\text{P}(\text{CDCl}_3)$: δ 24,36. RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$: δ 0,82 (s, 9H) ; 1,22 (s, 9H) ; 1,29 (t, $J_{\text{H-H}}=7,0\text{Hz}$, 3H) ; 1,32 (t, $J_{\text{H-H}}=7,0\text{Hz}$, 3H) ; 1,58 (d, $J_{\text{H-H}}=6,7\text{Hz}$, 3H) ; 3,32 (d, $J_{\text{H-P}}=26,2\text{Hz}$, 1H) ; 3,9-4,2 et 4,3-4,4 (m, 4H) ; 4,97 (q, $J_{\text{H-H}}=6,8\text{Hz}$, 1H) ; 7,17-7,3 (m, 5H).

20 RMN $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$: δ 16,24 (d, $J_{\text{C-P}}=7,1\text{Hz}$, CH_3CH_2), 16,71 (d, $J_{\text{C-P}}=5,2\text{Hz}$, CH_3CH_2), 24,00 (s, CH_3CH), 28,50 (s, $\text{CH}_3\text{-C-CH}$), 30,12 (d, $J_{\text{C-P}}=5,7\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{-C-N}$), 35,37 (d, $J_{\text{C-P}}=5,8\text{Hz}$, C-CH-P), 58,80 (d, $J_{\text{C-P}}=7,4\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-O}$), 61,10 (s, C-N), 61,56 (d, $J_{\text{C-P}}=6\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-O}$), 69,84 (d, $J_{\text{C-P}}=138,4\text{Hz}$, CH-P), 85,23 (s, CH-O), 126,96 (s, CH ar), 127,08 (s, CH ar), 127,95 (s, CH ar), 145,36 (s, C ar).

25 Microanalyse ($\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{P}$) : % calculé C 63,12 ; H 9,59 ; N 3,51. % trouvé C 63,05 ; H 9,51 ; N 3,50.

EXEMPLE 2 (conforme à l'invention)

PREPARATION DU N-TERTIOBUTYL, N-1-DIETHYLPHOSPHONO-2,2-DIMETHYLPROPYL,

30 O-1-PHENYLETHYLHYDROXYLAMINE :

Utilisation de la PMDETA au lieu de la BIPY :

Dans un tube de Schlenk de 100 ml, on introduit 0,46 g de CuBr (3,21 mmol) et 1,11 g de PMDETA (6,42 mmol). On purge par des séquences vide-argon, puis on ajoute 0,59 g de (1-bromoéthyl)benzène (3,21 mmol) et 1 g de DEPN 70 % (2,38 mmol) dilué dans 10 ml de toluène. Sous agitation, on laisse réagir pendant 30 minutes à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré sur célite, puis le filtrat est lavé à l'eau (5 fois 30 ml d'eau). Le solvant est évaporé pour

donner 0,98 g de N-tertiobutyl, N-1-diéthylphosphono-2,2-diméthylpropyl, O-1-phényléthylhydroxylamine qui se présente sous forme d'une huile incolore.

La pureté du produit analysé par HPLC est de 97 %. Le rendement est voisin de 100 %. Les caractéristiques analytiques sont identiques à l'alcoxyamine obtenue dans l'exemple 1.

La teneur en Cu résiduel est inférieure à 10 ppm.

EXEMPLE 3 (conforme à l'invention)

PREPARATION DU 1-(2,2,6,6-TETRAMETHYLPYPERIDINYLOXY)-1-PHENYLETHANE :

La réaction se déroule sous atmosphère d'azote.

Dans un tube de Schlenk de 100 ml, on introduit 10 ml de toluène, 0,4 g de cuivre, 0,84 g de CuBr et 1 g de PMDETA.

La solution est dégazée sous pression réduite puis on y ajoute 10 ml de toluène dégazé contenant 0,92 g de TEMPO (0,0059 mol) et 1,1 g de (1-bromoéthyl)benzène (0,0059 mole).

L'addition est exothermique. Au bout de 30 minutes, on vérifie par chromatographie sur couches minces (CCM) que les réactifs ont disparu. On filtre la solution organique puis on lave avec de l'eau jusqu'à ce que les phases aqueuses soient incolores. On évapore ensuite le toluène et on obtient 1,5 g de 1-(2,2,6,6-tétraméthylpipéridinyloxy)-1-phényléthane (rendement 97 %) dont la pureté est vérifiée par RMN du ^1H et ^{13}C par comparaison avec les données de la littérature.

Le dosage du cuivre par ICP-MS montre que la teneur en cuivre est inférieure à 10 ppm.

EXEMPLES 4(NC), 5(NC) et 6 (conforme à l'invention)

Nous avons réalisé la préparation du N-tertiobutyl, N-1-diéthylphosphono-2,2-diméthylpropyl, O-1-phényléthylhydroxylamine selon un mode opératoire similaire à celui de l'exemple 2 avec différents ligands L et selon des conditions opératoires rapportées dans le tableau 1. Les résultats obtenus sont reportés dans ce tableau 1. Les exemples 4 (NC), et 5 (NC) sont non conformes à l'invention.

EXEMPLE 7 (conforme à l'invention)

On reconduit la réaction entre le DEPN et le (1-bromoéthyl)benzène dans les mêmes conditions que celles décrites dans l'exemple 2 excepté que l'on remplace le toluène par CH_2Cl_2 . L'analyse par CCM après 5 minutes de réaction montre que tous les réactifs ont réagi.

Après lavages à l'eau, on obtient le N-tertiobutyl, N-1-diéthylphosphono-2,2-diméthylpropyl, O-1-phényléthylhydroxylamine avec un rendement de 91 %. La teneur en cuivre est inférieure à 10 ppm. Les résultats de cet exemple sont reportés également dans le tableau 1.

5

Exemple	L	Solvant	$\frac{L}{Cu'}$	$\frac{ZX}{DEPN}$	Temps (min)	Rendement	Cu (ppm)
4 (NC)	BIPY	toluène	2	2	240	2	-
5 (NC)	TPA	toluène	2	1,35	240	85	100
6	PMDETA	toluène	2	1	60	95	<10
7	PMDETA	CH ₂ Cl ₂	1	1	5	91	<10

TABLEAU 1

EXEMPLE 8 (conforme à l'invention)**PREPARATION DU N-TERTIOBUTYL, N-1-DIETHYLPHOSPHONO-2,2-DIMETHYLPROPYL,****10 O,1-PHENYLETHYLHYDROXYLAMINE :**

Dans cet exemple, le traitement est effectué avec une solution de formiate de triéthylammonium. Le formiate de triéthylammonium est préparé en mélangeant de l'acide formique et de la triéthylamine dans des proportions molaires 1,5/1.

- 15 Dans un réacteur de 250 ml purgé à l'argon, on charge 4,3 g de (1-bromoéthyl)benzène (0,023 mol), 5,4 g de DEPN 93 % (0,017 mol), 3,3 g de CuBr (0,023 mol), 4,0 g de PMDETA (0,023 mol), 1,45 g de poudre de cuivre (0,023 mol) et 50 g de toluène dégazé. On laisse réagir 3h sous agitation à 35°C. Le mélange réactionnel est filtré sur Célite. Le
- 20 filtrat est lavé avec 25 g d'une solution aqueuse à 40 % poids de formiate de triéthylammonium, puis avec de l'eau (2 x 25 g). La phase organique est évaporée sous vide pour donner 6,1 g de N-tertiobutyl, N-1-diéthylphosphono-2,2-diméthylpropyl-O-1-phényléthylhydroxylamine sous forme d'une huile incolore (rendement = 90 % ; pureté = 97 %).
- 25 La teneur en Cu résiduel est inférieure à 10 ppm.

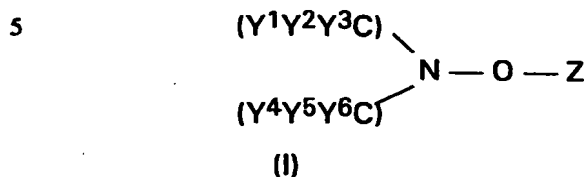
EXEMPLE 9**PREPARATION DU N-TERTIOBUTYL, N-1-DIETHYLPHOSPHONO-2,2-DIMETHYLPROPYL, O,1-METHOXYCARBONYLETHYLHYDROXYLAMINE :**

- 30 Dans un réacteur de 2 l purgé à l'argon, on charge 115 g de 2-bromopropionate de méthyle (0,687 mol), 200 g de DEPN 91 % (0,619 mol), 49,3 g de CuBr (0,344 mol), 59,8 g de PMDETA (0,344 mol), 43,6 g de poudre de cuivre (0,687 mol) et 800 ml de toluène dégazé. On

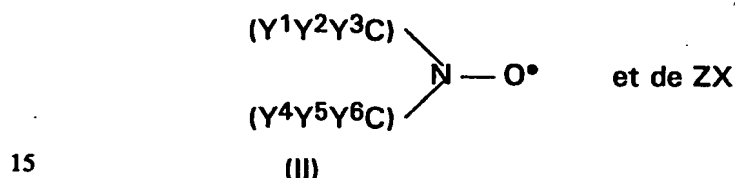
laisse réagir 4 h sous agitation à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré sur Célite. Le filtrat est lavé avec une solution aqueuse à 40 % poids de formiate d'ammonium (2 x 500 ml), puis avec une solution aqueuse à 5 % d'hydrogénocarbonate de potassium (1 x 500 ml). La phase organique est évaporée sous vide pour donner 212 g de N-tertiobutyl, N-1-diéthylphosphono-3,2-diméthylpropyl, 0-1-méthoxycarbonyléthylhydroxylamine sous forme d'huile légèrement jaune (rendement = 90 %, pureté = 98 %). La teneur en Cu résiduel est inférieure à 10 ppm.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'alcoxyamines de formule :

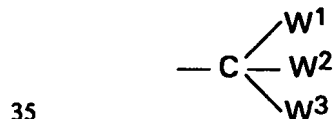


10 à partir de nitroxydes de formule :



dans les formules desquelles les groupes Y^1 à Y^6 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant un nombre d'atomes de carbone allant de 1 à 10, un radical cycloalkyle ayant un nombre d'atomes de carbone allant de 3 à 20, un atome d'halogène, un radical cyano, un radical phényle, un radical hydroxyalkyle ayant un nombre d'atomes de carbone allant de 1 à 4, un radical dialcoxyphosphonyl, diphénoxyphosphonyl, un radical alcoxycarbonyl, alcoxycarbonylalkyle, ou bien 2 ou plus des groupes Y^1 à Y^6 peuvent être liés avec l'atome de carbone qui les porte pour former des structures cycliques, lesquelles peuvent comprendre une ou plusieurs fonctions extracycliques, choisis parmi : $HO-$, $CH_3C(O)-$, CH_3O- , $H_2N-CH_3C(O)NH-$, $(CH_3)_2N-$; ou bien encore peuvent comprendre 1 ou plusieurs hétéroatomes extra- ou intracycliques tels que O, N ;

Z est un reste de formule



dans laquelle W^1 , W^2 et W^3 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant un

nombre d'atomes de carbone allant de 1 à 10 , un radical phényle, un radical benzyle, un radical cyano, un radical cycloalkyle ayant un nombre d'atomes de carbone allant de 3 à 12 ; un radical $-(CH_2)_rC(O)OW^4$ dans lequel W^4 représente un alkyle, linéaire ou ramifié, ayant un nombre d'atomes de carbone allant de 1 à 6 , $r=0$ à 6 ;

X représente un atome de chlore, de brome ou d'iode,

ledit procédé consistant à faire réagir ledit nitroxyde (II) avec un composé halogénocarboné ZX, en milieu solvant organique non miscible à l'eau, en présence d'un système organométallique MA (L)_n (III) dans

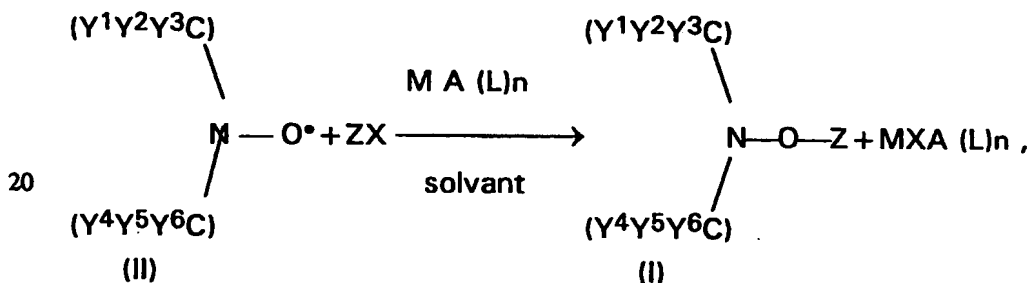
lequel:

M représente un métal tel que Cu, Ag, Au,

A représente un atome d'halogène, un groupement carboxylate ou un groupement triflate,

L représente un ligand du métal M,

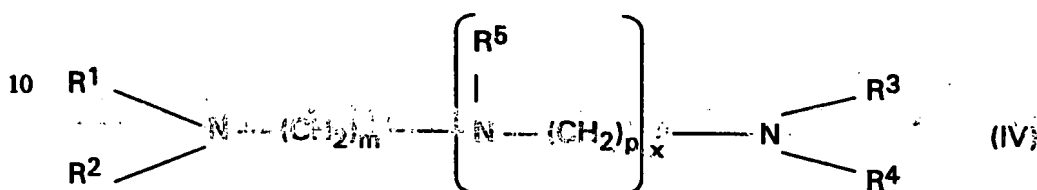
n vaut 1, 2 ou 3, selon le schéma :



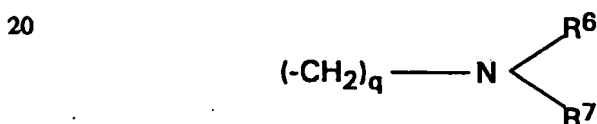
ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il consiste à effectuer les étapes suivantes :

- on mélange sous agitation dans un solvant organique, un sel métallique MA, le ligand L, le composé halogéno-carboné ZX et le nitroxyde (II) selon un rapport molaire ZX / nitroxyde (II) allant de 1 à 1,4,
- on maintient le milieu réactionnel sous agitation à une température comprise entre 20°C et 90°C jusqu'à disparition complète du nitroxyde (II),
- on récupère la phase organique qui est lavée avec de l'eau, puis
- on isole l'alcoxyamine (I) par évaporation du solvant organique sous pression réduite.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le
5 ligand L du métal M du système organométallique (III) est choisi parmi
les composés représentés par la formule générale (IV) :



15 dans laquelle R¹, R², R³ et R⁴, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, linéaire ou ramifié ayant un nombre d'atomes de carbone allant de 1 à 10 et, de préférence allant de 1 à 4, R⁵ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant un nombre d'atome de carbone allant de 1 à 10 et, de préférence, allant de 1 à 4, un reste



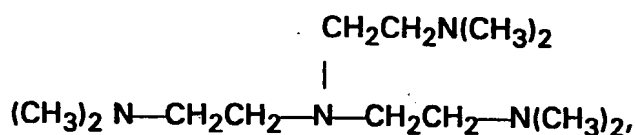
25 dans lequel R^6 et R^7 ont les mêmes significations que R^5 , ou bien encore au moins deux des radicaux R^1 , R^2 , R^3 , R^4 et R^5 peuvent être liés entre eux pour former un cycle ; m, p et q, identiques ou différents, représentent des nombres entiers allant de 1 à 4 et, de préférence, égaux à 2, x allant de 0 à 4.

- 30 3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait que M
représente Cu.
4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait
que A représente un atome de brome et X représente un atome de
35 chlore ou un atome de brome.
5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que
le rapport molaire ZX / nitroxyde (II) est voisin de 1.

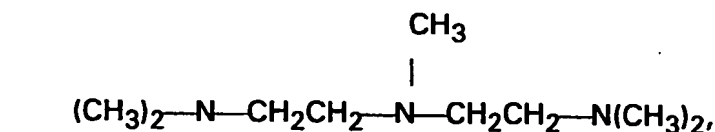
6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le sel métallique MA est un halogénure métallique M'A.
- 5 7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'halogénure métallique M'A est CuBr.
8. Procédé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le rapport molaire L / M^I va de 1 à 5.
- 10 9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le rapport molaire L / M^I va de 1 à 2.
10. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le solvant organique est un hydrocarbure aromatique ou un chlorure d'alkyle.
- 15 11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'hydrocarbure aromatique est le toluène et le chlorure d'alkyle est le chlorure de méthylène.
- 20 12. Procédé selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que le ligand L est :

- la tris[2-(diméthylamino)éthyl]amine :

25

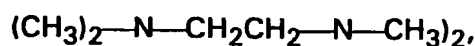


30 - la N, N, N', N', N'' — pentaméthyl-diéthylène-triamine (PMDETA) :

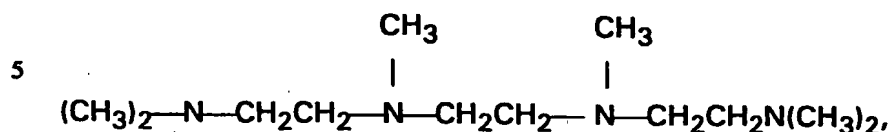


35

- la N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine :



- la 1, 1, 4, 7, 10, 10-hexaméthyltriéthylènetétramine (HMTETA) :



les polyamines cycliques telles que :

- 10
- le 1,4,7-triméthyl-1,4,7-triazacyclononane,
 - le 1,5,9-triméthyl-1,5,9-triazacyclododécane,
 - le 1,4,8,11-tétraméthyl-1,4,8,11-tétraazacyclotétradécane.

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que le ligand L est la N,N,N',N',N"-pentaméthyl-diéthylénetriamine (PMDETA).

14. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'eau utilisée pour le lavage de la phase organique contient un ou plusieurs sels choisis parmi les sels de métaux alcalins, les sels d'ammonium ou les sels d'alkylammonium de chlorure, de formiate ou d'oxalate.

15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que le sel est le formiate de triéthylammonium.

16. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que le sel est le formiate d'ammonium.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/00750

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C239/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 40415 A (CARNEGIE MELLON UNIVERSITY) 17 September 1998 (1998-09-17) cited in the application example 51	1
A	EP 0 157 738 A (CIBA-GEIGY AG) 9 October 1985 (1985-10-09) page 5	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 June 2000

Date of mailing of the international search report

20/06/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

O'Sullivan, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter .al Application No

PCT/FR 00/00750

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 9840415 A	17-09-1998	AU 6687798 A EP 0966489 A	29-09-1998 29-12-1999
EP 157738 A	09-10-1985	CA 1244031 A DE 3569514 D JP 1857087 C JP 5060464 B JP 60237065 A US 4665185 A	01-11-1988 24-05-1989 07-07-1994 02-09-1993 25-11-1985 12-05-1987

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De : z internationale No

PCT/FR 00/00750

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07C239/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98 40415 A (CARNEGIE MELLON UNIVERSITY) 17 septembre 1998 (1998-09-17) cité dans la demande exemple 51	1
A	EP 0 157 738 A (CIBA-GEIGY AG) 9 octobre 1985 (1985-10-09) page 5	1

☐

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 juin 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20/06/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 6001,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

O'Sullivan, P

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der internationale No

PCT/FR 00/00750

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9840415 A	17-09-1998	AU 6687798 A	29-09-1998
		EP 0966489 A	29-12-1999
EP 157738 A	09-10-1985	CA 1244031 A	01-11-1988
		DE 3569514 D	24-05-1989
		JP 1857087 C	07-07-1994
		JP 5060464 B	02-09-1993
		JP 60237065 A	25-11-1985
		US 4665185 A	12-05-1987